Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg
(Direktor: Professor Dr. med. Rudolf Degkwitz.)

Ueber den Muskelstoffwechsel beim Kinde

Beeinflussung des Kreatin-Kreatinin-Haushaltes. Durch Verabreichung von Glykokoll und Sexualhormon zur Therapie der Myotonia congenita.

Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg

vorgelegt von

Carla Brauer
aus Swakopmund, Südwest-Afrika.

HAMBURG 1939

H. Schimkus, Hamburg 36, Gänsemarkt 35

Berichterstatter: Prof. Dr. Degkwitz

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Hansischen Universität.

In der letzten Zeit wurde mehrfach der Versuch unternommen, die progressiven Muskeldystrophien durch Verabreichung von Glykokoll zu beeinflussen. Diesen Versuchen liegen folgende Beobachtungen zugrunde:

Während der Erwachsene im gesunden Zustand kein Kreatin im Urin ausscheidet, findet man bei degene - rativen Erkrankungen der Muskeln regelmäßig Kreatin im Harn: Kreatinurie. Durch die bekannten Glykokollgaben (Thomas) wird zwar zuerst ein Anstieg der Kreatinausscheidung erreicht; später aber sinkt der Kreatinspiegel völlig ab, womit gleichzeitig die Erkrankung ihrem Ende zugeführt sein soll. Beck[1] berichtet über eine Zahl derartiger Fälle.

Im Gegensatz hierzu stehen die Verhältnisse bei Degenerationen der Muskeln während des Kindesalters. Beim Kind findet sich schon physiologisch Kreatin im Harn. Durch dystrophische Veränderungen der Muskulatur werden hierbei sehr starke Schwankungen der Kreatinausscheidung hervorgerufen, die durch perorale Glykokollgaben nicht gesetzmäßig beeinflußt werden können. Eine Beeinflussung dystrophischer Erkrankungen beim Kind war daher noch nicht zu erreichen[1].

Auch die Menge des Kreatinins im Harn ist bei dystrophischen Erkrankungen beim Erwachsenen und Kind erhöht. Da die im Urin auftretende Kreatinin - menge etwa proportional der Muskelmenge ist, scheidet schon das Kind eine -- wenn auch geringe -- Quanti - tät Kreatinin im Harn aus.

Mit der durch die Glykokolltherapie erreichten Heilung dystrophischer Erkrankungen der Muskeln beim Erwachsenen geht dann auch naturgemäß eine Senkung des Kreatiningehalts im Harn bis zum Normalwert (o,8-1,2 g täglich bei gemischter Kost) parallel. Bei erkrankten Kindern aber haben die verabfolgten Glyko - kollgaben keinerlei Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung und damit auf die erhöhte Kreatininausscheidung im Harn.

Vergl. die beigefügte Tabelle 1 und 2.

Tabelle 1

Kreatinstoffwechsel beim Kind und Erwachsenen
(Ausscheidung im Harn)

	Normal	Dystrophisch
Kind:	männl. bis ca. 6 Jhr. positiv. weibl. bis zur Pubertät positiv. etwa proportional der Harnmenge.	Sehr große Schwankungen Bei Glykokollgaben keine gesetzmäßige Aenderung und Wirkung.
Erw.:	negativ.	positiv. Nach Glykokollgaben Rückgang zur Norm und damit Heilung.

Tabelle 2

Kreatininstoffwechsel beim Kind und Erwachsenen
(Ausscheidung im Harn)

	Normal	Dystrophisch
Kind:	Nur bei Säuglingen negativ. Sonst auch bei eiweißfreier Kost positiv, konstant. Etwa proportional der Muskelmasse.	positiv. Sehr große Schwankungen. Bei Zerfall des Muskeleiweißes sehr stark erhöht.
Erw.:	positiv. Etwa proportional der Muskelmasse.	Sehr stark (wenn Muskeleiweiß zerfällt) positiv.

Es erhebt sich nun die Frage, warum die bei der Behandlung von Erwachsenen erfolgreiche Therapie mit Glykokoll beim Kinde völlig versagt. Der am meisten bei den Patienten hervortretende Unterschied scheint in der Funktion der endokrinen Drüsen zu liegen. Schon unter physiologischen Bedingungen ist ein gewisser Zusammenhang von Geschlechtsreife und dem Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsel unverkennbar:

Der gesunde Knabe scheidet bis etwa zu seinem 6. Lebensjahr Kreatin im Harn aus. Bis zum Beginn

der Pubertät sinkt diese Ausscheidung, um dann beim erwachsenen Mann völlig auszubleiben. Auch beim Mädchen ist das Kreatin nur bis zur beginnenden Pubertät nachzuweisen. Die gesunde erwachsene Frau scheidet nur noch intermittierend Kreatin in Verbindung mit den Vorgängen im Sexualapparat aus[2].

Im Hinblick auf das völlige Versagen jeder Therapie bei den Muskeldystropien der Kinder wurde im Rahmen der laufenden Klinik-Arbeiten der Versuch unternommen, den kindlichen Kreatin-Kreatinin-Stoffwechsel durch Verabreichung durch Glykokoll und gleichzeitige Injektionen von Sexualhormon künstlich zu beeinflussen.

Nach der weiter unten beschriebenen Methode wurde zu diesem Zweck der innerhalb von 24 Stunden gesammelte Harn von zwei zweijährigen und zwei achtjährigen Knaben untersucht. Es waren Kinder in der Rekonvaleszenz, denen es sehr gut ging und deren Allgemeinbefinden durch den Versuch nicht gestört wurde. Allerdings nahmen sie alle durch die sehr knappe Diät während der acht Versuchstage etwas an Gewicht ab. Dieser Gewichtsverlust konnte aber sofort in den Tagen nach dem Versuch wieder ausgeglichen werden.

Um möglichst nur den Kreatin-Kreatinin-Haushalt des endogenen Muskelstoffwechsels zu erfassen, wurden die Kinder frei von tierischem Eiweiß ernährt und erhielten während der Versuchszeit eine Lactopriv-Diät (Lactopriv-Maizena).

Der Versuch wurde wie folgt ausgeführt:
Die Kinder wurden auf die Standard-Diät gesetzt und erhielten nach drei Tagen je 2 g Glykokoll und nach weiteren zwei Tagen zu der Diät und dem Glykokoll noch 1 ccm männliches Sexualhormon (Androsteron) i.m.

Der Urin wurde auf seinen Kreatin-Kreatinin-Gehalt geprüft:

2 Tage bei Standard-Diät (normale Ausscheidung)
2 Tage bei Belastung mit Glykokoll
2 Tage bei Belastung mit Glykokoll und Sexualhormon.

Die Bestimmung des Kreatinins und Kreatins wurde nach der vereinfachten Methode von Folin ausgeführt:

Der zucker- und eiweißfreie Harn wird mit Pikrinsäure versetzt und das entstehende rote Kreatininpikrat gegen eine entsprechende Standardlösung kolorimetriert.

In einer anderen Probe wird beim Kochen mit Säure durch Wasserabspaltung das in dem Harn vorhandene Kreatin in Kreatinin umgewandelt und ebenfalls (mit dem vorgebildeten Kreatinin) kolorimetrisch bestimmt. Aus der Differenz von vorgebildetem und Gesamt-Kreatinin erhält man jetzt auch die im Untersuchungsmaterial vorliegende Kreatin-Menge.

Die Untersuchung der zweijährigen Jungen zeigt folgendes Ergebnis:

Bei Kind 1 (Kurve 1) steigt das Kreatin von 77 mg pro Tag nach zweimaligen Gaben von je 6 g Glykokoll (dreimal tägl.2g) auf 17o mg an und nach zwei Injektionen von Sexualhormon weiter bis auf 25o mg. Das Kreatinin hingegen fällt bei Verabreichung von Glykokoll von der Norm (16o mg) auf 11o mg und zeigt nach den Sexualhormon-Injektionen die Tendenz zur Rückkehr zum Normalwert (141 mg).

Das Kind 2 (Kurve 2) scheidet normal etwas mehr Kreatin aus (1o3 mg) als das Kind 1. Der Kreatinspiegel sinkt bei der Glykokoll-Belastung zwar auf 89 mg ab, steigt aber nach der Injektion von Androsteron bis auf 178 mg. Dagegen wurde beim Kreatinin schon bei der Glykokoll-Behandlung ein Ansteig beobachtet, der sich noch weiter nach der Injektion von Sexual - hormon steigerte. Die Ausscheidung des Kreatinins u. vor allem des Kreatins scheint bei diesem Kind parallel zu laufen mit deraausgeschiedenen Harnmenge.

Ein eindeutiges Ergebnis läßt sich also aus den Versuchen bei den zweijährigen Jungen nicht erheben. Wohl zeigt der Fall 2, daß eine Beeinflussung des Muskelstoffwechsels durch die endokrinen Drüsen oder durch Hormongaben möglich zu sein scheint:Nach der ersten Androsteron-Injektion sinkt der Kreatinspie - gel im Urin deutlich ab (bis auf 63 mg pro Tag).

Deutlicher scheinen dies die Harnuntersuchungen bei den achtjährigen Knaben zu zeigen:

Kind 3 (Kurve 3): Der Kreatinspiegel sinkt von 332 mg nach Verabreichung von Glykokoll zuerst auf 5lmg,

steigt dann auf 223 mg und hält sich annähernd auf dieser Höhe auch nach den Injektionen von Androsteron (208 mg). Das Kreatinin (478 mg normal) sinkt nach den Glykokollgaben auf 425 mg und steigt offensichtlich unter dem Einfluß des Hormons steil an bis auf 589 mg.

Bei dem Kind 4 (Kurve 4) sinkt das Kreatin von dem Anfangswert 472 mg nach Glykokollgaben bis fast auf die Hälfte ab (269 mg). Das Kreatin steigt in diesem Fall von 342 mg auf 606 mg und nach Zuführung von Sexualhormon noch weiter auf 695 mg.

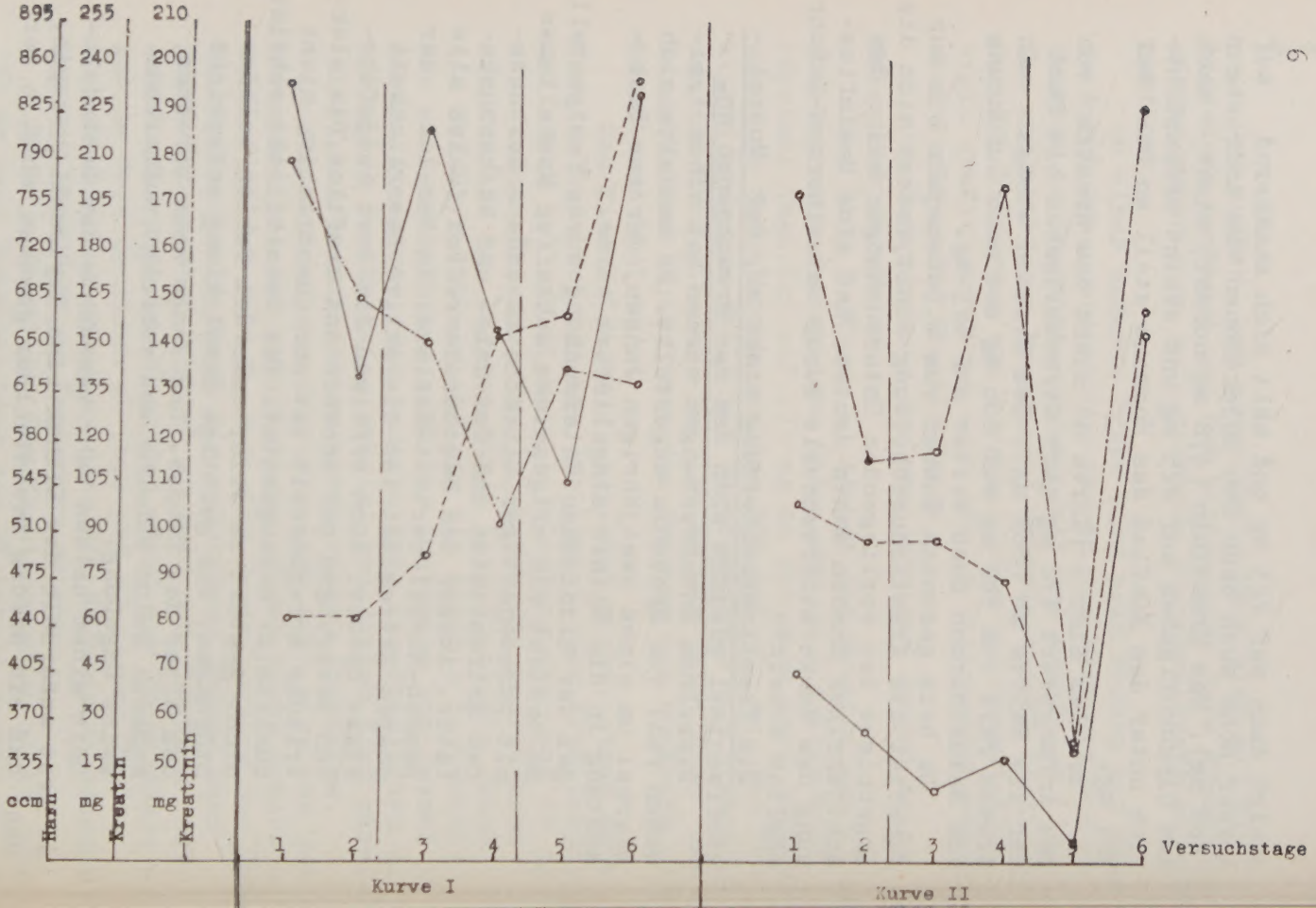
Da beim gesunden Knaben vom 6.Lebensjahr bis zur Pubertät die Kreatinausscheidung sinkt, lassen sich die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen bei den achtjährigen Knaben dahin deuten, daß eine Beeinflussung des Muskelstoffwechsels durch Sexualhormon-Zufuhr möglich scheint:

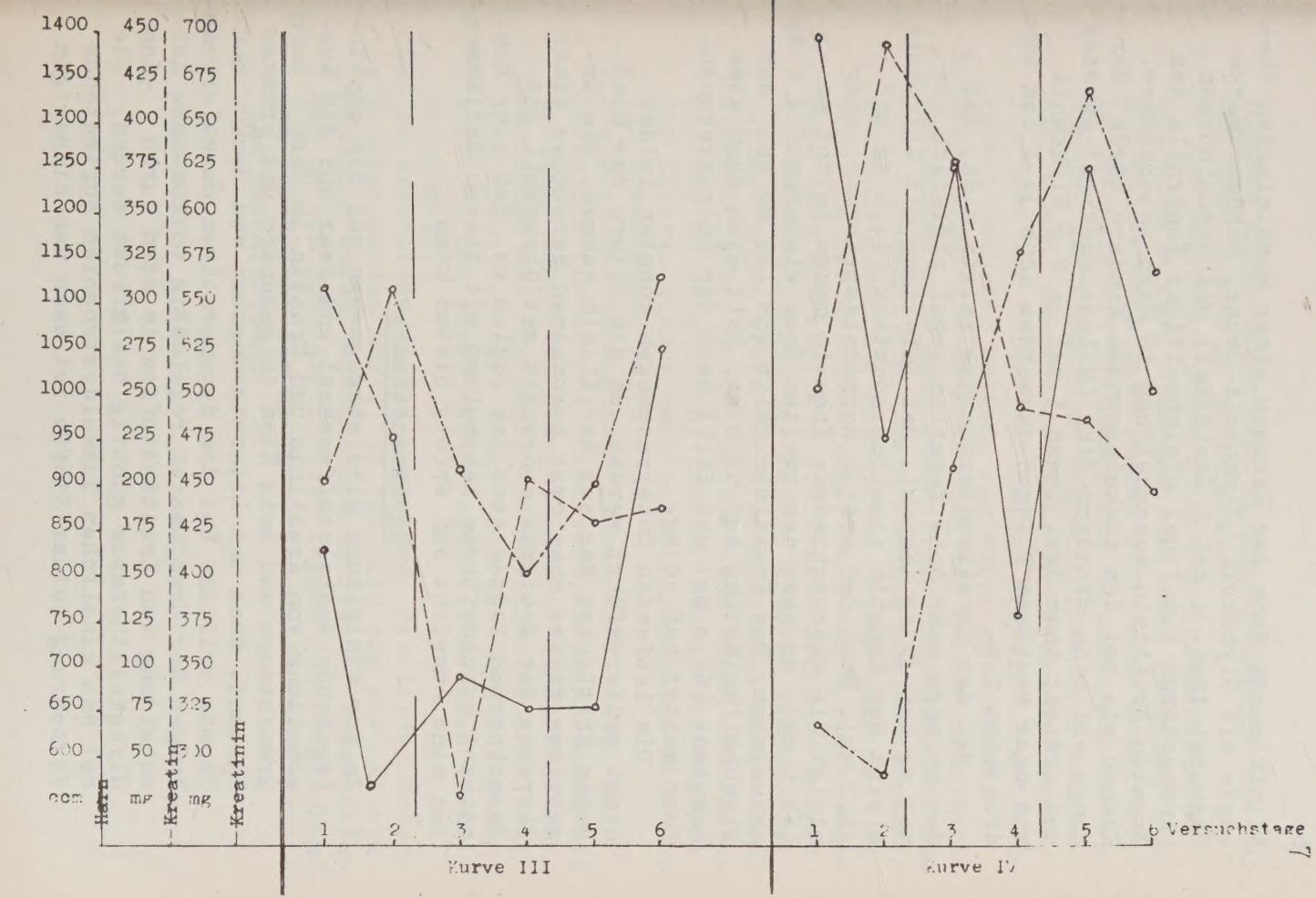
Die Kreatinausscheidung sinkt ab, der Muskelstoffwechsel gleicht sich dem des Erwachsenen an.

Dieselben Untersuchungen wurden bei einem typischen Fall von Myotonia angestellt. Es handelte sich hierbei um einen zweijährigen Jungen, der zur Beobachtung in die Klinik eingeliefert wurde.

Bei der klinischen Untersuchung wurde festgestellt: Es besteht ein allgemeiner schlaffer Muskeltonus mit paresenartiger Schwäche besonders der unteren Extremitäten und der Hals- und Nackenmuskulatur. Ausser dem Bauchdeckenreflex fehlen alle Sehnen-Muskel-Periost-Reflexe. Im Bereich der oberen Extremität ist die aktive Beweglichkeit etwas besser, doch erfolgen die dort ausgeführten Bewegungen nur schwach und kraftlos. Die elektrische Erregbarkeit ist nur quantitativ, nicht qualitativ herabgesetzt. Die Sensibilität scheint nicht gestört zu sein, außerdem fehlen bulbäre Störungen. Die geistige Entwicklung entspricht dem Alter des Kindes. Der Junge kann sprechen, äußerte seine Wünsche und verfolgt aufmerksam seine Umgebung.

Seit einem halben Jahr versuchte der behandelnde Arzt außerhalb der Klinik eine Glykokolltherapie, ohne daß ein Erfolg feststellbar gewesen wäre. In der


895 255 210
860 240 200
825 225 190
790 210 180
755 195 170
720 180 160
685 165 150
650 150 140
615 135 130
580 120 120
545 105 110
510 90 100
475 75 90
440 60 80
405 45 70
370 30 60
335 15 50
ccm Harn
mg Kreatin
mg Kreatinin
1 2 3 4 5 6
Kurve I
1 2 3 4 5 6 Versuchstage
Kurve II


1400 450 700
1350 425 675
1300 400 650
1250 375 625
1200 350 600
1150 325 575
1100 300 550
1050 275 525
1000 250 500
950 225 475
900 200 450
850 175 425
800 150 400
750 125 375
700 100 350
650 75 325
600 50 300
ccm
Harn
mg
Kreatin
mg
Kreatinin
1 2 3 4 5 6
Kurve III
1 2 3 4 5 6 Versuchstage
Kurve IV

Klinik wurde dann der Versuch einer kombinierten Therapie mit Glykokoll (Glykokoll-Hepar, Nordmarkwerke-Hamburg; tägl. 2 mal 2 Teelöffel) und Sexualhormon (Androsteron i.m.) bei gleichzeitiger Kontrolle der Kreatin-Kreatinin-Ausscheidung im Harn unternommen. Ebenso wie bei den muskelgesunden Kindern wurde der Junge auf eine Standard-Diät (Milchstanddard) gesetzt und erhielt nach drei Tagen 3 mal je 2 g Glykokoll und nach weiteren 2 Tagen ausserdem noch je 1 ccm Androsteron i.m.

Bei der Kreatinuntersuchung zeigte sich, daß der anfangs sehr hohe Kreatinspiegel plötzlich von 503 mg auf 49 mg absinkt. Bei Belastung mit Glykokoll bleibt das Kreatin ziemlich konstant (44,6 mg und 48,2 mg). Nach der ersten Hormoneinspritzung aber steigt die ausgeschiedene Kreatin menge leicht an (68,5 mg), um nach der zweiten Gabe wieder auf 4,2 mg abzusinken. Das Kreatinin fällt von 109 mg bei der Glykokollbelastung auf 59,8 mg, hält sich dann etwa konstant (66,0 mg) und fällt nach der Androsteronzufuhr weiter auf 44 mg.

Die laufenden Untersuchungen konnten leider nicht weitergeführt werden, da die Eltern das Kind gegen ärztlichen Rat aus der Klinik nahmen. Die Ergebnisse dieses eben erst begonnenen Versuches einer Therapie der Myotonia congenita mit Glykokoll und Sexualhormon lassen aber den Schluß zu, daß eine konsequent durchgeführte Behandlung mit diesen Medikamenten eine Aussicht auf Erfolg bieten kann.

Zusammenfassung

1. In der Einleitung wird eingegangen auf den physiologischen Muskelstoffwechsel und zwar auf die Ausscheidung von Kreatinin und Kreatin im Harn beim Erwachsenen und beim Kind im gesunden und kranken Zustand. Nach den Literaturangaben von Beck und Thomas soll die bei den degenerativen Muskelerkrankungen der Erwachsenen regelmäßig vorkommende Ausscheidung von Kreatinstoffen im Harn durch eine Glykokolltherapie günstig beeinflußt werden. Die bei den kindlichen Muskeldystrophien auftretende Vermehrung beider Stoffe ist nach den bisherigen

Angaben nicht durch eine Glykokolltherapie wie bei den Erwachsenen zu beeinflussen.

2. In der Hamburger Universitätskinderklinik, Eppendorf wurde an zwei 2jährigen und zwei 8jährigen Jungen der Versuch unternommen durch eine kombinierte Therapie mit Glykokoll und Sexualhormon (Androsteron) den kindlichen Muskelstoffwechsel zu beeinflussen. Während der Zeit der Versuche wurde der Harn der Kinder auf seinen Kreatin- Kreatiningehalt nach der Methode von Folin untersucht.
3. Dabei ergab die Untersuchung der beiden zweijährigen Jungen kein ganz eindeutiges Ergebnis; nach dem Fall 2 scheint eine Beeinflussung des Muskelstoffwechsels durch die endokrinen Drüsen möglich zu sein, da der Kreatinspiegel nach der Sexualhormongabe deutlich absinkt. Ein klares Ergebnis zeigen die Untersuchungen der beiden älteren Jungen. Bei beiden Fällen sinkt der Kreatinspiegel nach den Glykokollgaben ab und weiter nach Gaben von Androsteron. Es zeigt also, daß der Muskelstoffwechsel der älteren Kinder nach Sexualhormongaben sich dem des Erwachsenen angleicht.
4. Die gleichen Harnuntersuchungen auf Kreatin und Kreatinin wurden bei einem zweijährigen Jungen mit Myotonia congenita gemacht während eines Therapieversuches mit Glykokoll und Sexualhormon. Der sehr hohe Kreatinspiegel sinkt nach den Glykokollgaben steil ab und sinkt weiter nach der zweiten Sexualhormongabe.
5. Die Ergebnisse dieses Versuches, der leider unterbrochen werden mußte, da das Kind aus der Klinik genommen wurde, und die Ergebnisse der Untersuchungen an den gesunden Kindern zeigen eine Möglichkeit der Behandlung der Myotonia congenita mit Glykokoll und Sexualhormon.

Untersuchungsergebnisse

Harnmenge pro Tag in ccm.	Kreatin mg	Kreatinin mg	Behandlung
Kind 1.			
88o	77	189	Standdard Diät
66o	76	16o	
85o	112	151	Glykokoll
7oo	17o	111	
58o	174	144	Glykokoll +
88o	251	142	Sexualhormon.
Kind 2.			
44o	115	184	Standdard Diät
4oo	1o3	126	
35o	1o2	128	Glykokoll
38o	89	184	
31o	33	(63)	Glykokoll +
7oo	178	2o4	Sexualhormon.
Kind 3.			
88o	352	478	Standard Diät
61o	248	583	
74o	51	484	Glykokoll
7oo	223	425	
7oo	2o8	478	Glykokoll +
11oo	213	589	Sexualhormon.
Kind 4.			
145o	282	342	Standard-Diät
1ooo	472	315	
13oo	398	485	Glykokoll
8oo	269	6o6	
13oo	265	695	Glykokoll +
1o6o	22o	593	Sexualhormon.

Kind mit Myotonia Congenita.

Harnmenge pro Tag in ccm.	Kreatin mg	Kreatinin mg	Behandlung
240	503	109	Standard Diät
320	49	112	
280	44	60	Glykokoll
360	48	66	
220	68	44	Glykokoll +
200	4,2	84	Sexualhormon.

Zum Schluß meiner Arbeit sage ich Herrn Professor Dr. Degkwitz für die Überlassung des Themas und den wertvollen Rat während der Arbeit meinen Dank.

Literatur

Beck: Über die Behandlung der kindlichen progressiven Muskeldystrophie mit Glykokoll. 3. Intern. Kongress für Kinderheilkunde London 1933 Acta Pedriatr. (Stockholm) 16 593-600 (1933).

v.Helmreich: Physiologie des Kindesalters.

v.Norden: Pathologie des Stoffwechsels.

Rona-Kleinmann: Praktikum der physiologischen Chemie.

L e b e n s l a u f

Am 24.Juli 1912 wurde ich als Tochter des Kapitäns Hajo Brauer in Swakopmund (Südwest-Afrika) geboren. Ich besuchte abwechselnd eine Privatschule in Hamburg und die Deutsche Privatschule in Swakopmund. Ostern 1933 bestand ich die Reifeprüfung am Oberlyzeum in Altona.

Im Anschluss daran studierte ich Medizin an den Universitäten Freiburg, Kiel, München und Hamburg. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich 1935 in München. Meine klinischen Semester verbrachte ich in Freiburg und Hamburg, wo ich im Herbst 1938 das med. Staatsexamen ablegte.